

Réglementation pharmaceutique au Canada et prescription inadéquate de médicaments : le cas des psychotropes dans les années 60 et au début des années 70

The Relationship between Pharmaceutical Regulation and Inappropriate Prescribing: The Case of Psychotropic Drugs in Canada During the 1960s and Early 1970s

Joel Lexchin

Volume 22, numéro 1, printemps 1997

Thérapie et patient borderline (1) et Médicaments psychotropes : aspects psychosociaux (2)

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/502107ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/502107ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (imprimé)

1708-3923 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Lexchin, J. (1997). Réglementation pharmaceutique au Canada et prescription inadéquate de médicaments : le cas des psychotropes dans les années 60 et au début des années 70. *Santé mentale au Québec*, 22(1), 283–300.
<https://doi.org/10.7202/502107ar>

Résumé de l'article

Le processus d'approbation des médicaments joue un rôle déterminant dans la façon dont les médicaments sont prescrits au Canada. Cet article examine la nature de la réglementation du processus d'approbation, les décisions qui en découlent, la manière dont ces dernières s'expriment dans la publicité pharmaceutique, et l'impact ultime de ces facteurs sur la prescription des psychotropes en général, et plus particulièrement, des benzodiazépines. Un grand nombre de preuves empiriques portent à croire que les benzodiazépines ont été approuvées à la suite d'essais cliniques inadéquats, entraînant la prescription de ces médicaments pour des états où ils s'avéraient inefficaces et ce, sans tenir compte de certaines mesures de sécurité importantes. Ces déficiences du processus de réglementation ont été amplifiées dans la publicité s'adressant aux médecins, contribuant ainsi à une prescription inappropriée dans quatre cas : la prescription pour des problèmes d'ordre psychosocial, la prescription excessive pour la somatisation, pour les femmes et pour les troubles d'anxiété. Le processus d'approbation présente encore plusieurs lacunes et elles continueront de se manifester par une prescription inadéquate de psychotropes et d'autres médicaments.



Réglementation pharmaceutique au Canada et prescription inadéquate de médicaments : le cas des psychotropes dans les années 60 et au début des années 70

Joel Lexchin*

Le processus d'approbation des médicaments joue un rôle déterminant dans la façon dont les médicaments sont prescrits au Canada. Cet article examine la nature de la réglementation du processus d'approbation, les décisions qui en découlent, la manière dont ces dernières s'expriment dans la publicité pharmaceutique, et l'impact ultime de ces facteurs sur la prescription des psychotropes en général, et plus particulièrement, des benzodiazépines. Un grand nombre de preuves empiriques portent à croire que les benzodiazépines ont été approuvées à la suite d'essais cliniques inadéquats, entraînant la prescription de ces médicaments pour des états où ils s'avéraient inefficaces et ce, sans tenir compte de certaines mesures de sécurité importantes. Ces déficiences du processus de réglementation ont été amplifiées dans la publicité s'adressant aux médecins, contribuant ainsi à une prescription inappropriée dans quatre cas : la prescription pour des problèmes d'ordre psychosocial, la prescription excessive pour la somatisation, pour les femmes et pour les troubles d'anxiété. Le processus d'approbation présente encore plusieurs lacunes et elles continueront de se manifester par une prescription inadéquate de psychotropes et d'autres médicaments.

Les résultats du processus d'approbation des médicaments jouent un rôle déterminant dans la façon dont les médicaments sont prescrits au Canada. Avant qu'un produit ne puisse faire son entrée sur le marché canadien, la Direction générale de la protection de la santé (DGPS), une division du ministère de la Santé du Canada, doit évaluer les résultats des essais cliniques et des tests effectués sur animaux et déterminer si les normes de sécurité et de production ont été respectées. Si l'évaluation est positive, un avis de conformité (*Notice of Compliance*) est accordé au fabricant afin de permettre la vente du médicament. La DGPS émet toutefois des restrictions quant à l'usage de chaque médicament, comme l'obligation de promouvoir un médicament pour un ou des usages spécifiques — ceux pour lesquels des preuves suffisantes d'effi-

* J. Lexchin, MD, travaille au département de l'urgence de l'Hôpital de Toronto et est professeur agrégé au Département de médecine familiale et communautaire de l'Université de Toronto.

cacité et de sécurité ont été produites par le fabricant commanditaire. De plus, s'appuyant sur le résultat des données qu'elles a recensées, la DGPS peut exiger qu'apparaisse dans le matériel promotionnel, la mention de certaines contre-indications, effets secondaires ou autres conséquences reliées à l'ingestion d'un médicament. Prenons comme exemple la cimétidine, qui est indiquée pour le traitement des ulcères. Une compagnie pharmaceutique ne peut promouvoir ce médicament pour le traitement de l'hypertension puisque son efficacité n'a pas été démontrée pour cette indication. Par ailleurs, le matériel promotionnel doit spécifier, entre autres, que la cimétidine peut provoquer une hypertrophie des seins chez les hommes ou interagir avec la warfarine, un anticoagulant.

Le but de cet article est de faire un bilan historique de la nature du processus d'approbation réglementaire canadien, tel qu'il existait durant les années 60 et au début des années 70. Les décisions prises dans ce contexte, comment elles s'exprimaient dans la publicité pharmaceutique et, finalement, l'impact de ces facteurs sur les habitudes de prescription, nous intéresseront particulièrement. Pour illustrer nos arguments, nous utiliserons le cas des psychotropes, plus particulièrement les benzodiazépines, le plus connu étant le diazépam ou Valium. Au Canada, le processus d'approbation de nouveaux médicaments est soumis à une confidentialité excessive, qui rend difficile la tâche d'évaluer la qualité des informations ayant servi à déterminer la sécurité et l'efficacité des benzodiazépines et la rigueur du processus d'évaluation lui-même. Il sera donc nécessaire d'utiliser des exemples provenant d'autres pays et de procéder par déduction lorsque nous manquerons d'information.

Après notre examen de la période des années 60 et 70, nous nous demanderons si la situation actuelle est différente. Cependant, l'absence de données sur le fonctionnement du processus de réglementation à l'égard des benzodiazépines (outre une information limitée sur le triazolam) ne nous permet pas de procéder à cette comparaison. Nous utiliserons les exemples du triazolam et de la nifédipine pour illustrer les lacunes du système de réglementation actuel. En conclusion, nous proposerons quelques modifications à ce système.

Bref historique de la vente du Librium et du Valium

Les benzodiazépines sont familièrement appelées « tranquillisants mineurs ». Au départ, elles ont été commercialisées en tant qu'anxiolytiques, mais par la suite elles ont été aussi utilisées comme hypnotiques et pour contrôler les crises de panique et les convulsions.

Le premier des benzodiazépines, le Librium, a été introduit sur le marché canadien en 1960 pour faire concurrence au méprobamate, le tranquillisant mineur original. Peu après son arrivée, le Librium, nom commercial du chlórdiazépoxide de la société Hoffman-LaRoche, devint un meilleur vendeur que le meprobamate. Le Valium (diazépam) a été synthétisé peu de temps après et, malgré le peu d'espoir de ses producteurs, il a été introduit sur le marché en 1963. En 1974-75, selon des statistiques provenant de l'Association pharmaceutique canadienne (1978), le Librium était le deuxième vendeur en importance au pays, après les « 292 ». La même année, le Vivol, la marque de diazépam de la firme Horner, se retrouvait en huitième position dans les ventes de médicaments prescrits au Canada, faisant probablement du diazépam le médicament le plus vendu au pays. De mars 1977 à mars 1978, les médecins canadiens ont écrit près de 2,25 millions de prescriptions de diazépam, dont 1,17 millions se rapportent au Valium et 390 000 au Librium (IMS du Canada, 1978).

L'escalade rapide des ventes de ces médicaments et d'autres de la même classe soulève des interrogations sur le taux de prévalence de maladies expliquant un tel volume de ventes. Un aussi grand besoin pour ces médicaments existait-il réellement ou ces derniers étaient-ils prescrits excessivement ? S'il y a eu erreur, d'où provenait-elle ? Outre le fardeau de la maladie, un deuxième facteur non négligeable influence la fréquence de prescription d'un médicament : c'est l'évaluation des bénéfices et des risques qu'en fait le médecin. Les effets secondaires sont la principale cause de soucis des médecins lorsqu'ils prescrivent un médicament (Bradley, 1992). C'est pourquoi ils prescrivent plus facilement un médicament qui présente des bénéfices élevés et des risques faibles et sont plus réticents dans le cas contraire. Ces deux facteurs — le volume de prescriptions inadéquates, s'il y en a, ainsi que la connaissance du rapport risques/bénéfices — sont intimement liés au résultat du processus d'approbation. Examinons maintenant ce processus, tel qu'il existait dans les années 60.

Le processus d'approbation au Canada

En 1963, dans le sillage du désastre de la thalidomide, le Canada modifie sa législation sur l'approbation des médicaments, exigeant des manufacturiers qu'ils fournissent des « preuves substantielles de l'efficacité clinique d'un nouveau médicament [...] en respectant les indications d'usage » (Anonymous, 1970). Avant ces modifications, les médicaments devaient seulement répondre à des normes de sécurité pour être autorisés sur le marché. Nos principales préoccupations, suite

aux questions soulevées plus tôt, sont de déterminer comment la DGPS évaluait la sécurité et l'efficacité d'un médicament et de vérifier si l'évaluation était suffisamment rigoureuse pour établir adéquatement les usages, les risques et les bénéfices des benzodiazépines.

L'accès aux données de la DGPS concernant les médicaments est très restreint, car elles sont considérées comme la propriété commerciale du fabricant. Nous devons donc nous baser sur des preuves indirectes pour juger la rigueur dont fait preuve la DGPS lorsqu'elle procède aux évaluations. Tout d'abord, pour être en mesure de bien évaluer un nouveau médicament, il est indispensable que les essais cliniques sur lesquels on base l'évaluation soient de premier ordre. En pratique, cela veut dire que ces essais devraient comporter un groupe-témoin sur placebo, avec assignation aléatoire des sujets, et être menés en double-aveugle (ni l'investigateur ni le patient ne sachant qui reçoit le médicament et qui le placebo).

Nous ne connaissons pas la nature des essais cliniques présentés à la DGPS, mais nous disposons d'études sur le rôle joué par les essais cliniques pour l'approbation des psychotropes dans les pays scandinaves (Finlande, Norvège et Suède). Le degré de rigueur de leur processus d'approbation est comparable à celui du Canada. Hemminki et Falkum (1980) ont étudié la qualité des essais cliniques dont les résultats ont été soumis aux autorités responsables durant les années 1965, 1970 et 1974-75. Au milieu des années 60, les requêtes présentaient des résultats d'essais de qualité tellement faible qu'il était seulement possible de déterminer l'efficacité du médicament dans 20 ou 25 % des cas. Plusieurs requêtes ne contenaient pas d'essais sur les patients ambulatoires; la plupart des essais cliniques étaient réalisés en milieux hospitaliers. Les requêtes demandaient souvent l'approbation d'un médicament pour des états où il y avait absence d'essais cliniques contrôlés démontrant une efficacité. En dépit de ces lacunes, certains médicaments ont quand même été approuvés. Malgré une amélioration apparente de la situation en Scandinavie en 1974-75, les essais cliniques avec groupe témoin constituaient moins de la moitié des études soumises pour les nouveaux psychotropes et il n'était possible de déterminer l'efficacité d'un médicament que dans les deux tiers des cas.

Solomon et Hart (1978) apportent des preuves supplémentaires de la faible qualité des essais présentés à la DGPS. Ils ont procédé à une recherche approfondie des publications afin de localiser les essais cliniques en double-aveugle traitant de l'usage des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété. Ils ont recensé 78 études comparant des benzodiazépines à des placebos. Malgré le fait que plus de la moitié de ces

études favorisent les benzodiazépines, les auteurs concluent qu'un si grand nombre de ces essais cliniques étant « de qualité et d'exécution médiocre au point d'en être complètement insignifiants, l'efficacité anxiolytique de toute cette classe de médicaments doit être remise en question ». Voici quelques exemples de lacunes dans la méthodologie des essais cliniques : 29 % ne spécifiait aucun critère de participation des sujets ; seulement 35 % utilisaient une échelle validée pour mesurer le niveau d'anxiété ; la majorité des études ne contenaient pas d'informations sur les périodes de sevrage ; seulement 33 % utilisaient des échantillons adéquats et plus de 80 % des études duraient moins de 6 semaines. Malgré la pénurie d'informations même jusqu'en 1982 relativement à l'utilisation à long terme des benzodiazépines, la source d'information médicale la plus populaire au Canada, *Le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS), n'indiquait aucune restriction quant à la durée d'utilisation du Valium (Krogh, 1982).

La question de l'approbation d'un médicament pour des indications dont les preuves ne sont pas concluantes nous ramène à la compétence du système d'approbation canadien au début des années 60. Un des usages pour lesquels on recommandait le diazépam était « le soulagement des désordres musculaires d'origine centrale ou périphérique » (Hughes, 1967) ou, en d'autres termes, comme relaxant musculaire. En 1980, un examen approfondi des écrits portant sur les benzodiazépines a permis de conclure que l'usage du diazépam pour le traitement des troubles musculosquelettiques n'avait pas été appuyé par des essais cliniques avec groupe témoin (Greenblatt et al., 1983). Nous entrevoyons donc deux possibilités : soit qu'il existe de telles études et qu'elles n'ont pas été publiées, ce qui semble peu probable car les fabricants auraient cherché à les diffuser pour augmenter leurs ventes, soit que la DGPS a approuvé l'usage en question en l'absence de données valides.

Examinons maintenant la question de la sécurité du diazépam telle qu'elle a été initialement exposée dans le CPS. Les principaux effets secondaires mentionnés étaient l'ataxie mineure (perte d'équilibre) ainsi qu'un effet sédatif provoqué par de fortes doses (Hughes, 1967). La mention de la possibilité de dépendance brillait par son absence. Nous disons « brillait » car la documentation pharmaceutique récente est remplie de réclames qui prônent l'innocuité de médicaments psychoactifs mais qui sont, tôt ou tard, réfutées. Medawar (1992) a bien documenté ce phénomène historique. Autour de 1850, les médecins utilisaient la morphine pour traiter la dépendance à l'alcool et à l'opium. La cocaïne était ensuite utilisée pour traiter la dépendance à la morphine, et l'héroïne pour traiter la dépendance à la cocaïne. Ensuite,

l'hydrate de chlorure et le bromure devinrent populaires parce qu'on les croyait sécuritaires et efficaces. Les médecins en constatèrent les limites dans les années '30 et ils se tournèrent alors vers les barbituriques, croyant à nouveau qu'ils étaient sécuritaires et n'entraîneraient pas de dépendance. À la lumière de ce survol, il est difficile de concevoir que des médicaments psychoactifs comme les benzodiazépines n'aient pas été évalués pour le risque de dépendance, mais à en juger par la liste des effets secondaires, tel a probablement été le cas. (À cet égard, le Canada n'a pas agi différemment de la majorité des autres pays.) Plus tard, il a été clairement reconnu que les benzodiazépines présentent de sérieux problèmes de dépendance et de sevrage, exactement comme les produits précédents (Owen et Tyrer, 1983).

Les preuves présentées jusqu'à maintenant sont de nature indirecte mais si nous les regroupons, nous croyons qu'elles mettent en cause les carences sérieuses du système de réglementation tel qu'il existait dans les années 60 et au début des années 70. Le résultat du processus d'approbation en ce qui concerne le diazépam et les autres benzodiazépines démontre que ces produits ont probablement été approuvés sur la base d'essais cliniques de qualité inférieure ou nulle; que certaines indications ont reçu l'approbation alors qu'aucune preuve n'était concluante; et que certains facteurs clés portant sur la toxicité n'ont pas été pris en considération. La conséquence de ces décisions sur le rapport risques/bénéfices du diazépam est évidente : le diazépam a été présenté comme beaucoup plus efficace et beaucoup plus sécuritaire qu'il ne l'était vraiment.

La publicité pharmaceutique et l'usage des benzodiazépines

Avant de poursuivre, une mise en garde s'impose. Les médecins lisent rarement la liste officielle des indications, effets secondaires et contre-indications des médicaments qu'ils prescrivent. Cela voudrait donc dire que la négligence de la DGPS aurait peu d'influence sur les habitudes de prescription. Cependant, ces mêmes médecins accordent énormément d'importance à la publicité qu'ils reçoivent, et c'est plutôt celle-ci qui détermine ce qu'ils prescriront et à quelle fréquence. Lexchin et Kawachi (1996) ont passé en revue des études sur l'influence de la publicité sur les habitudes de prescription. Ils ont conclu que plus la publicité d'un médicament est importante, plus ce dernier est prescrit. Aussi, plus les médecins se basent sur cette publicité, moins leurs choix de prescription sont rationnels. Ce lien de causalité existe surtout dans le cas des médicaments psychoactifs. Linn et Davis (1972) ont démontré que les médecins qui utilisaient les sources d'informations commerciales (par ex.

la publicité) pour se renseigner sur les médicaments étaient plus susceptibles de trouver acceptable l'usage de la Dexedrine (une amphétamine) et du Librium pour gérer les situations sociales quotidiennes que ceux qui se basaient sur des sources d'informations plus professionnelles.

Comme nous l'avons mentionné auparavant, les résultats des études menées par la DGPS composent l'essentiel de l'information qu'un fabricant a le droit d'utiliser dans sa publicité et autres matériels promotionnels. Conséquemment, puisque la DGPS n'a pas imposé de limites dans le temps quant à la prescription du Valium, une publicité pour ce produit datant de 1965 n'en faisait aucune mention. Cette même publicité, apparaissant dans une revue médicale distribuée à travers le Canada, proposait la prescription du Valium dans les cas suivants : « Dans la pratique clinique, les symptômes de tension psychique, tels que l'insomnie, la fatigue, la nervosité, l'irritabilité, l'hostilité et l'agitation apparaissent souvent comme faisant partie d'un complexe symptomatique qui peut inclure l'anxiété, la dépression, les spasmes musculaires et les troubles organiques ou fonctionnels. Valium Roche, un important psychotrope, couvre un large spectre thérapeutique de tensions psychiques... Valium Roche détend le corps et l'esprit. » Les qualités ainsi attribuées au Valium englobaient tellement de problèmes que le médicament pouvait être prescrit de façon légitime à presque n'importe quel patient. Par contraste, les effets secondaires mentionnés dans le CPS étaient essentiellement ignorés. La seule référence aux risques était celle-ci : « Rarement avons-nous vu apparaître des réactions secondaires qui n'ont pu être contrôlées par une simple réduction de dosage ».

Dans les années suivant l'arrivée des benzodiazépines sur le marché, il y eut un large fossé entre ce que l'on savait au sujet de cette classe de médicaments et ce qu'on en disait dans la publicité. Waldron (1977) a comparé le contenu de l'information figurant dans des articles publiés dans les revues médicales de renom comme le *New England Journal of Medicine* et *Medical Letter*, et celui qu'on retrouvait dans les publicités. Cette dernière source d'informations recommandait les médicaments pour un nombre beaucoup plus important d'états que les deux revues médicales, reflétant la différence entre les essais cliniques cités dans les publicités et les essais plus rigoureux utilisés par les revues. La publicité, en particulier dans les années 60, avait tendance à omettre la mention d'effets défavorables importants.

En 1972, les indications pour le Valium apparaissant dans le CPS n'avaient pas été modifiées de manière importante, mais plus d'informations avaient été rajoutées quant à ses effets secondaires. On men-

tionnait donc le danger de convulsions lors d'un sevrage brusque ainsi que la possibilité de dépendance (Rotenberg, 1972). Par contre, les publicités de cette même année ne mentionnaient pas ces dangers puisque Roche avait décidé d'utiliser des publicités « de rappel », ces dernières ne nécessitant pas l'insertion d'informations relatives à la prescription.

Deux grandes tendances se distinguent dans la publicité sur les benzodiazépines et autres psychotropes présentée dans les revues médicales : le sexisme flagrant et la promotion de la médicalisation, c'est-à-dire l'affirmation que les tribulations quotidiennes bénéficient d'une attention médicale. Prather (1991) a étudié les travaux portant sur l'analyse des contenus de publicités sur une période de 25 ans (1960-1985). Elle conclut que, jusqu'à très récemment, « dans la publicité pour les benzodiazépines, les femmes représentaient les patients typiques et étaient présentées comme ridicules, passives et incompétentes. Même si les études récentes indiquent que la présence d'illustrations de patients dans la publicité sur les médicaments a diminué, tout comme le degré de sexisme, l'image d'une femme prenant des tranquillisants mineurs est peut-être imprégnée dans la conscience collective de façon à continuer d'exercer un impact sur les habitudes de prescription » (p. 122). Quant à la médicalisation, Prather (1991) prévient que « la publicité laisse croire qu'en posant un diagnostic rapide et en écrivant une simple ordonnance, les médecins peuvent résoudre une multitude de problèmes quotidiens chez leurs patients » (p. 122). Bien qu'aucune des études revues par Prather ne traite de la publicité dans les journaux canadiens, le même raisonnement s'applique. Deux exemples servent à illustrer le sexisme et la médicalisation présents dans la publicité canadienne. Une publicité pour Atarax (hydroxyzine) datant de 1973 promet que le médicament « rétablira le comportement normal, efficacement et sécuritairement » d'un enfant qui est « fauteur de troubles, qui mouille son lit et qui est difficile sur le plan alimentaire » ou qui a « l'estomac fragile ». Une publicité pour l'antidépresseur-neuroleptique combiné Etrafon (amitriptyline-perphénazine), datant de 1975, affiche une ménagère adossée au mur, entourée d'une épingle à couche et d'un aspirateur géants.

La réglementation de la publicité

Comment se fait-il que la publicité pouvait représenter une image aussi déformée de la sécurité et de l'efficacité des benzodiazépines ? En théorie, la Loi sur les aliments et les drogues permettait au gouvernement canadien de réglementer la promotion des médicaments ; dans la réalité, ce contrôle a été cédé à l'industrie pharmaceutique et à d'autres

acteurs. Lexchin (1990a) soutient qu'un contrôle efficace de l'industrie sur ses propres pratiques promotionnelles reflète la nature de la relation gouvernement-industrie, que l'on qualifie de « pluralisme de la clientèle ». Ce genre de relation existe lorsque l'État concentre beaucoup de pouvoir dans une de ses agences (la DGPS) mais possède peu d'autonomie. D'autre part, l'association qui représente toutes les multinationales du médicament présentes au pays, l'Association canadienne des Industriels du Médicament (ACIM), s'est mobilisée très efficacement pour jouer un rôle dans l'élaboration et l'implantation de lois et politiques sur les médicaments. Ceci se fait au moyen d'une structure détaillée de comités, d'une capacité d'agir au nom de ses membres et de les amener à des consensus fermes. Dans le contexte d'un pluralisme de la clientèle, l'État renonce à une partie de son autorité en faveur d'acteurs du secteur privé, qui poursuivent, en échange, des objectifs en accord avec ceux de l'État (Atkinson et Coleman, 1989).

En pratique, cela veut dire qu'entre 1966 et le début des années 70, la publicité était régie par un code élastique et inefficace, le *Principles and Code of Marketing Practice of the Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada*. Non seulement ce code était-il criblé de lacunes, mais l'acquiescement était volontaire et la discipline inexistante. (La réglementation des activités promotionnelles ne fait toujours pas partie du contrôle quotidien exercé par la DGPS. Voir Lexchin (1994) pour une analyse de la situation actuelle.)

La prescription de benzodiazépines et autres psychotropes

Avant d'examiner comment les benzodiazépines et autres psychotropes étaient prescrits dans les années 60 et 70, résumons ce que nous avons avancé jusqu'à présent. Le processus d'approbation des médicaments reposait probablement sur les résultats d'essais cliniques moins qu'optimaux quand les benzodiazépines ont été approuvées pour une foule d'indications. Les preuves n'étaient simplement pas suffisantes pour démontrer leur efficacité. Par ailleurs, ce même processus d'approbation a omis d'examiner les risques associés à l'usage de ces médicaments, biaisant ainsi leur rapport bénéfices-risques. Le contrôle de la promotion a été cédé à l'industrie, et des publicités non vérifiées ont ajouté à cette déformation de la réalité quant à l'efficacité et aux effets secondaires de ces médicaments. En particulier, la publicité sur les psychotropes ciblait les femmes comme consommatrices et prônait la prescription de médicaments pour résoudre les problèmes de la vie quotidienne. Plus les médecins utilisaient la publicité comme source d'informations, plus la publicité

exerçait une influence sur leurs habitudes de prescription. L'ensemble de ces facteurs a contribué à quatre erreurs systématiques de prescription : la prescription pour des problèmes d'ordre psychosocial ; la prescription excessive dans les cas de somatisation ; la prescription excessive pour les femmes et la prescription excessive pour les troubles d'anxiété. Ces quatre catégories ne sont pas mutuellement exclusives mais elles fournissent une structure pour l'examen des premières habitudes de prescription de benzodiazépines.

Un dernier avertissement avant de poursuivre : nous reconnaissons que la prescription repose sur le rapport complexe qui existe entre les connaissances du médecin et une multitude d'autres facteurs, incluant la dynamique de la relation médecin-patient, les caractéristiques sociales du médecin et son environnement. Nous n'affirmons pas que le processus de réglementation et la promotion qui en a résulté ont été les seuls facteurs déterminants dans la façon dont ont été prescrits les benzodiazépines et autres psychotropes mais, plutôt, qu'ils y ont joué un rôle important. Par exemple, Parish (1973) a observé les tendances de prescription de psychotropes au Royaume-Uni dans les années 60 et a tenté de faire ressortir différents facteurs contribuant à une augmentation de 50 % de cette prescription. Dans son analyse, il identifie la publicité comme l'un des facteurs clés.

La prescription pour des problèmes psychosociaux

Harding et al. (1981) ont fait l'étude de réclamations pour des prescriptions relatives à des médicaments du système nerveux central (analgésiques, anticonvulsants, antidépresseurs, tranquillisants, stimulants, sédatifs et hypnotiques et autres psychotropes) en Saskatchewan du 1er septembre 1975 au 31 mars 1977. S'appuyant sur des données indiquant un taux élevé de prescription de tranquillisants, sédatifs et hypnotiques chez les gens de 60 ans et plus, ils en ont déduit que la pauvreté, l'isolement, la mobilité réduite et le manque d'indépendance propres aux personnes âgées contribuent à plusieurs de leurs problèmes de santé et, par le fait même, à leur utilisation de médicaments du système nerveux central.

Bien que Harding et al. (1981) aient spéculé dans l'interprétation de leurs données, les résultats d'une autre étude, québécoise, sur le rapport entre le stress ou d'autres facteurs et l'ingestion de psychotropes au sein d'un groupe de 99 personnes âgées bénéficiant d'un programme de maintien à domicile allaient dans le même sens que leur hypothèse. Dans cette étude-ci, on a mis l'accent sur des facteurs de stress individuels plutôt que sociaux. Les données et l'analyse invalident l'hypo-

thèse de départ, découlant d'un modèle de consommation de médicaments lié au stress et à l'état de santé mentale. Il n'y avait pas de rapport significatif entre le niveau de symptômes psychiatriques et la quantité de médicaments consommés. Les auteurs offrent l'explication suivante : la consommation de médicaments chez leurs sujets est peut-être devenue une habitude et ne répond plus alors à des exigences médicales. Cela voudrait dire que les tendances discriminatoires de prescription (c'est-à-dire la probabilité plus élevée de prescrire à certains groupes, notamment les femmes) seraient l'un des facteurs responsable de la consommation de psychotropes chez les personnes âgées (Perodeau et al., 1992).

D'autres indications montrant que les psychotropes ont pu être prescrits pour résoudre des problèmes psychosociaux viennent d'une étude portant sur des infirmières (Chaiton et al., 1976). Les patients assignés à une infirmière ont connu une baisse significative de leur consommation de tranquillisants et de sédatifs au bout d'un an, alors que ceux assignés à un médecin de famille ont continué d'en consommer autant. L'explication la plus plausible vient du fait que la formation des infirmières prône la gestion des problèmes psychosociaux avec un minimum de médicaments : elles en auraient recommandé moins souvent l'utilisation. Le rapport ne spécifie pas combien de temps les médecins passaient avec leurs patients en comparaison avec les infirmières et il est possible que ces dernières aient moins recours aux médicaments parce qu'elles ont plus de temps pour faire du counselling. Quoi qu'il en soit, il n'est pas nécessaire de disposer de beaucoup de temps pour faire du counselling. Dans un essai clinique, des nouveaux patients souffrant de troubles affectifs mineurs furent assignés au hasard, soit à un groupe avec traitements médicaux anxiolytiques, soit à un autre groupe sans médicaments où la thérapie consistait en de courtes sessions de counselling. L'amélioration était similaire dans les deux cas et le groupe sans médicaments n'a pas exigé plus de temps de la part des médecins (Catalan et al., 1984).

La prescription excessive pour les maux physiques

Hemminki (1974) interrogea des gens qui venaient exécuter leur prescription de psychotropes dans une pharmacie à Helsinki en Finlande. Elle découvrit que la plupart des prescriptions étaient pour des maladies non psychiques. Ce résultat était surtout apparent dans le cas de psychotropes « cachés » (médicaments qui contiennent non seulement un agent psychotrope, mais aussi d'autres ingrédients actifs, les médicaments étant vendus pour le traitement de maladies somatiques).

Par contre, même pour les psychotropes authentiques, le pourcentage de prescriptions pour des affections purement somatiques s'élevait à 21 %. Selon Parry et al., (1973), au début des années 70, les psychotropes servaient avant tout de complément au traitement de troubles physiques.

Peu de données canadiennes existent sur ce sujet, mais celles qu'on a indiquent que ce phénomène était aussi présent au Canada. L'analyse de prescriptions faites à 40 000 familles du sud de l'Ontario sur une période d'un an a révélé que 17,8 % concernaient des psychotropes cachés (Cooperstock, 1976a). Parmi 68 médecins du centre-ville de Toronto ayant participé à un sondage sur la prescription de psychotropes, 19 ont admis qu'ils utilisaient un psychotrope pour accompagner leur traitement d'hypertension et 11 ont reconnu avoir traité cette maladie uniquement en prescrivant un psychotrope (Sims, 1972). Une étude effectuée en 1978 sur l'utilisation de tranquillisants mineurs dans le traitement de problèmes somatiques souligne que les données disponibles pour déterminer l'utilité de ces médicaments en tant que complément étaient insuffisantes, et que pour des problèmes comme les maladies respiratoires aiguës ou l'hypertension l'utilisation de ces médicaments semblait inutile, voire nuisible (Krogh et al., 1978).

La prescription excessive aux femmes

Cette question soulève énormément de controverse depuis plusieurs années. Lexchin (1990b) a résumé des études portant sur la prescription de psychotropes et a établi que les femmes recevaient de 62 à 77 % de toutes les prescriptions. Lorsque le taux de prescription est la variable étudiée, les résultats demeurent les mêmes, le ratio homme/femme se situant de 1 : 1,3 à 1 : 1,7.

Rosser (1980, 1982, 1984) est d'avis que le taux de prescription de benzodiazépines est plus élevé chez les femmes parce que ces dernières consultent plus fréquemment que les hommes, surtout lorsqu'il s'agit de problèmes émotifs et psychosociaux. Cooperstock (1976b) conteste ce raisonnement. Lorsque la fréquence des visites et l'historique de consommation de tranquillisants du patient sont pris en compte, le sexe demeure toujours un facteur déterminant de la prescription de tranquillisants mineurs (Bass et Baskerville, 1981). Anderson (1981) rapporte que lorsque le nombre de visites médicales augmente, le taux de prescription d'agents anxiolytiques est plus élevé chez la femme que chez l'homme. Finalement, Cooperstock (1979) cite une étude qui démontre que les prescriptions de tranquillisants augmentent proportionnellement au nombre total de visites médicales dans le cas des femmes mais pas dans celui des hommes.

Des études récentes menées en Europe et aux États-Unis appuient l'analyse de Cooperstock (1976b, 1979) et d'autres. Après contrôle de facteurs tels la présentation de symptômes, les diagnostics des médecins, les services de santé et les caractéristiques sociodémographiques, les femmes reçoivent toujours des psychotropes de façon disproportionnée (Hohmann, 1989; Weyerer et Dilling, 1991; van der Waals et al., 1993).

La prescription excessive pour des troubles de l'anxiété

Même si nous acceptons comme bien-fondé de prescrire des benzodiazépines pour les troubles anxieux — et comme nous l'avons mentionné plus tôt, la documentation sur le sujet est loin d'appuyer ce point — ces médicaments ne semblent être efficaces que durant la première semaine ou un peu plus (Shapiro et al., 1983). Mitenko et al. (1983) ont étudié les prescriptions d'un échantillon de population de 50 ans et plus en 1975 et en 1978. Ces deux années, plus de la moitié des prescriptions pour des benzodiazépines étaient pour une durée de plus de 120 jours. Dans l'échantillon de Rosser (1980) qui comptait 29 patients âgés de 65 ans et plus fréquentant le Centre de médecine familiale de l'Hôpital Civique de l'Université d'Ottawa, 20 recevaient une prescription pour du diazépam pour une durée d'un mois ou plus.

Qu'avons-nous appris ?

Depuis la période allant du milieu à la fin des années 60, le système de réglementation canadien n'a cessé d'évoluer (Lexchin, 1990a). Par contre, certaines caractéristiques demeurent et contribuent peut-être encore à des erreurs de prescriptions. Trois de ces caractéristiques sont le manque de transparence du système, l'exclusion d'acteurs importants du processus de prise de décisions et le manque de responsabilisation.

Malheureusement, nous ne pouvons poursuivre l'évaluation systématique qui nous permettrait de déterminer si ces carences continuent d'influencer la prescription de benzodiazépines, puisque les données nécessaires n'existent pas. Toutefois, quelques exemples récents mettent en lumière ces problèmes.

Au début des années 90, le *Medicines Control Agency* du Royaume-Uni a révoqué le permis de mise en marché du triazolam (Halcion). Cette décision reposait sur la réévaluation d'essais cliniques antérieurs et sur les rapports de réactions indésirables à ce médicament au Royaume-Uni. La décision a déclenché la révision de l'Halcion dans plusieurs autres pays, y compris au Canada. Ici, la révision a tenu

compte des avis de « six cliniciens experts de renom » et a entraîné quelques changements quant à l'étiquetage du produit et l'insertion d'un feuillet d'information pour les patients dans chaque boîte d'Halcion (Health Protection Branch, 1992). Personne en dehors de la DGPS, mis à part les six experts, ne semble avoir été consulté et les données utilisées par l'agence pour ses recommandations n'ont jamais été rendues publiques.

Le deuxième exemple, celui de la nifédipine, n'appartient pas aux psychotropes. La Nifédipine (Adalat) est un inhibiteur calcique et il est prescrit surtout dans les cas d'hypertension et d'angine. Il fut mis en marché au Canada en 1982, mais depuis les sept dernières années, des preuves se sont accumulées indiquant que sa version à action de courte durée tuait plus de personnes qu'elle n'en aidait (Furberg et al., 1995). Après avoir négligé pendant plusieurs années de prendre des mesures, même si les preuves s'accumulaient, la DGPS convoqua enfin un comité d'experts en 1995 afin d'examiner la question. Éventuellement, une lettre du type « Cher docteur » (lettre consultative officielle) ne laissant paraître aucun signe d'urgence fut expédiée aux médecins canadiens, les prévenant du danger de prescrire la nifédipine de courte-durée (Health protection Branch, 1996). Comme dans le cas de l'Halcion, le comité d'experts semble avoir été le seul groupe consulté. La composition du comité est aussi un sujet de controverse : deux des membres étaient des cardiologues qui entretenaient des liens avec le fabricant du produit en question (The Fifth Estate, 1996).

Le manque de responsabilisation, le manque de transparence et l'omission de procéder à une consultation publique ou, au moins, plus étendue se retrouvent encore au premier plan et, nous le croyons, sont responsables des problèmes dans la réglementation des produits pharmaceutiques.

Encore aujourd'hui, les lois et règlements pharmaceutiques sont formulés par le gouvernement sans avis autre que celui de l'industrie pharmaceutique. D'autres organismes ne peuvent donner leur avis qu'à un stade plus avancé du développement de nouvelles politiques. Pour les futurs consommateurs de ces produits et les professionnels qui les prescriront, il serait tout autant légitime d'être présent dès le début. La DGPS devrait mettre sur pied une structure régulière de réunions réunissant divers intervenants intéressés, incluant des associations de consommateurs, des groupes de santé des femmes et des associations professionnelles. Ces groupes auraient ainsi une possibilité d'influencer le développement des lois et règlements sur les médicaments dès les étapes initiales.

Les autorités canadiennes devraient commencer à émettre l'équivalent du « *Summary Basis for Approval* » américain, expliquant les raisons de l'approbation d'un médicament. L'information fournie par les fabricants en vue d'obtenir une approbation devrait être rendue publique, en respectant les données strictement commerciales, propriété des fabricants. L'évaluation de cette information par des intervenants externes à la DGPS et à l'industrie permettrait de rassurer les professionnels de la santé ainsi que le grand public quant à la qualité des études fournies et quant à l'objectivité du processus d'approbation.

À moins que les réformes suggérées, ou d'autres du même genre, ne soient adoptées, le processus d'approbation continuera à notre avis de contribuer aux erreurs de prescription, autant en ce qui a trait aux psychotropes qu'aux autres médicaments.

RÉFÉRENCES

- ANDERSON, J. E., 1981, Prescribing of tranquilizers to women and men, *Canadian Medical Association Journal*, 125, 1229-32.
- ANONYMOUS, 1970, The evolution of federal statutes on foods and drugs in Canada, *Rx Bulletin*, 1, 2-4.
- ATKINSON, M. M., COLEMAN, W. D., 1989, *The State, Business, and Industrial Change in Canada*, University of Toronto Press, Toronto.
- BASS, M. J., BASKERVILLE, J. C., 1981, Prescribing of minor tranquilizers for emotional problems in a family practice, *Canadian Medical Association Journal*, 125, 1225-6.
- Bradley, C. P., 1992, Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners, *British Journal of General Practice*, 42, 454-458.
- CATALAN, J., GATH, D., EDMONDS, G., ENNIS, J., 1984, The effects of non-prescribing of anxiolytics in general practice. I. Controlled evaluation of psychiatric and social outcome, *British Journal of Psychiatry*, 144, 593-602.
- CHAITON, A., SPITZER, W. O., ROBERTS, R. S., DELMORE, T., 1976, Patterns of medical drug use — a community focus, *Canadian Medical Association Journal*, 114, 33-37.
- COOPERSTOCK, R., 1976a, Current trends in prescribed psychotropic drug use, in Gibbins, R. J., Israel, Y., Kalant, H., Popham, R. E., Schmidt, W., Smart, R. G., eds., *Research Advances in Alcohol and Drug Problems*, John Wiley and Sons, New York, 297-316.
- COOPERSTOCK, R., 1976b, Psychotropic drug use among women, *Canadian Medical Association Journal*, 115, 760-3.

- COOPERSTOCK, R., 1979, A review of women's psychotropic drug use, *Canadian Journal of Psychiatry*, 24, 29-34.
- FURBERG, C. D., PSATY, B. M., MEYER, J. V., 1995, Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease, *Circulation*, 92, 1326-31.
- GREENBLATT, D. J., SHADER, R. I., ABERNATHY, D. R., 1983, Current status of benzodiazepines (second of two parts), *New England Journal of Medicine*, 309, 410-416.
- HARDING, J., WOLF, N., CHAN, G., 1981, *Central Nervous System Prescription Drugs and Elderly People: An Overview of Issues and a Saskatchewan profile. Final Report*, Saskatchewan Alcoholism Commission, Regina.
- HEALTH PROTECTION BRANCH, 1992, Re: Halcion, *Dear Doctor*, #39.
- HEALTH PROTECTION BRANCH, 1996, Safety of calcium channel blockers in the treatment of patients with hypertension and coronary artery disease, *Dear Doctor*, #44.
- HEMMINKI, E., 1974, Diseases leading to psychotropic drug therapy, *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 2, 129-134.
- HEMMINKI, E., FALKUM, E., 1980, Psychotropic drug registration in the Scandinavian countries: the role of clinical trials, *Social Science and Medicine*, 14A, 547-559.
- HOHMANN, A. A., 1989, Gender bias in psychotropic drug prescribing in primary care, *Medical Care*, 27, 478-90.
- HUGHES, F. N., 1967, *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (Canada) 1967*, 3^e éd., Canadian Pharmaceutical Association, Toronto.
- IMS OF CANADA, 1978, *A Drug Profile: Psychotherapeutic Agents*, IMS, Dollard-des-Ormeaux.
- KROGH, C. M. E., 1982, *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (Canada) 1982*, 17^e éd., Canadian Pharmaceutical Association, Toronto.
- KROGH, C., MCLEAN, W. M., LAPIERRE, Y. D., 1978, Minor tranquilizers in somatic disorders, *Canadian Medical Association Journal*, 118, 1097-1108.
- LEXCHIN, J., 1990a, Drug makers and drug regulators: too close for comfort. A study of the Canadian situation, *Social Science and Medicine*, 31, 1257-63.
- LEXCHIN, J., 1990b, Prescribing by Canadian general practitioners: a review of the English language literature, *Canadian Family Physician*, 36, 465-470.
- LEXCHIN, J., 1994, Canadian marketing codes: how well are they controlling pharmaceutical promotion?, *International Journal of Health Services*, 24, 91-104.

- LEXCHIN, J., KAWACHI, I., 1996, Voluntary codes of pharmaceutical marketing: controlling promotion or licensing deception, in Davis, P., éd., *Contested Ground: Public Purpose and Private Interest in the Regulation of Prescription Drugs*, Oxford University Press, New York, 221-235.
- LINN, L. S., DAVIS, M. S., 1972, Physicians' orientation toward the legitimacy of drug use and their preferred source of new drug information, *Social Science and Medicine*, 6, 199-203.
- MEDAWAR, C., 1992, *Power and Dependence: Social Audit on the Safety of Medicines*, Social Audit, London.
- MITENKO, P. A., SITAR, D. S., AOKI, F. Y., 1983, Heavy drug use among the elderly: prescription surveys in Manitoba, in Gram, L.F., Usdin, E., Dahl, S.G., éd., *Clinical Pharmacology in Psychiatry*, MacMillan, London, 32-41.
- OWEN, R. T., TYRER, P., 1983, Benzodiazepine dependence: a review of the evidence, *Drugs*, 25, 385-298.
- PARISH, P. A., 1973, What influences have led to increased prescribing of psychotropic drugs?, *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 23, 2, 49-58.
- PARRY, H. J., BALTER, M. B., MELLINGER, G. D., CISIN, I. H., MANHEIMER, D. I., 1973, National patterns of psychotropic drug use, *Archives of General Psychiatry*, 28, 769-783.
- PERODEAU, G. M., KING, S., OSTOJ, M., 1992, Stress and psychotropic drug use among the elderly: an exploratory model, *Canadian Journal on Aging*, 11, 347-369.
- PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION OF CANADA, (sans date), *Principles and Code of Marketing Practice*, PMAC, Ottawa.
- PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ASSOCIATION OF CANADA, 1978, *The Pharmaceutical Industry and Ontario*, PMAC, Ottawa.
- PRATHER, J. E., 1991, Decoding advertising: the role of communication studies in explaining the popularity of minor tranquillisers, in Gabe, J., éd., *Understanding Tranquilliser Use: The Role of the Social Sciences*, Tavistock/Routledge, London, 112-135.
- ROSSER, W. W., 1980, Patterns of benzodiazepine usage in a family medicine centre, *Canadian Family Physician*, 26, 718-20.
- ROSSER, W. W., 1982, Benzodiazepine prescription to middle-aged women. Is it done indiscriminately by family physicians?, *Postgraduate Medicine*, 71, 115-20.
- ROSSER, W. W., 1984, Benzodiazepines: part of lifestyle in the 1980s, *Canadian Family Physician*, 30, 193-8.
- ROTENBERG, G. N., 1972, *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (Canada)*, 1972, 7^e éd., Canadian Pharmaceutical Association, Toronto.

- SHAPIRO, A. K., STRUENONG, E. L., SHAPIRO, E., MILCAREK, B. I., 1983, Diazepam: how much better than placebo?, *Journal of Psychiatric Research*, 17, 51-73.
- SIMS, M., 1972, Family practitioners and the prescription of psychoactive drugs, *Canadian Family Physician*, 18, 79-84.
- SOLOMON, K., HART, R., 1978, Pitfalls and prospects in clinical research on anti-anxiety drugs: benzodiazepines and placebo — a research review, *Journal of Clinical Psychiatry*, 39, 823-831.
- THE FIFTH ESTATE, 1996, *The Heart of the Matter*, CBC-TV, 27 février.
- VAN DER WAALS, F. W., MOHRS, J., FOETS, M., 1993, Sex differences among recipients of benzodiazepines in Dutch general practice, *British Medical Journal*, 307, 363-6.
- WALDRON, I., 1977, Increased prescribing of Valium, Librium, and other drugs — an example of the influence of economic and social factors on the practice of medicine, *International Journal of Health Services*, 7, 37-62.
- WEYERER, S., DILLING, H., 1991, Psychiatric and physical illness, sociodemographic characteristics, and the use of psychotropic drugs in the community: results from the Upper Bavarian field study, *Journal of Clinical Epidemiology*, 44, 303-11.

ABSTRACT

The relationship between pharmaceutical regulation and inappropriate prescribing: the case of psychotropic drugs in Canada during the 1960s and early 1970s

The outcome of the drug approval process plays a major role in determining how drugs will be prescribed in Canada. The objective of this paper is to examine the nature of the regulatory approval process, its decisions, how these are expressed in pharmaceutical promotion and the ultimate impact of these factors on the prescribing of psychotropic drugs in general and particularly with regard to the benzodiazepines. There is strong circumstantial evidence that the benzodiazepines were approved on the basis of inadequate clinical trials resulting in these drugs being indicated for conditions for which they were not useful and significant safety issues being ignored. These deficiencies in the regulatory process were magnified in the advertising of these products to physicians, thus contributing to inappropriate prescribing in four areas: prescribing for psychosocial problems, overprescribing for somatic complaints, overprescribing to women and overprescribing for anxiety disorders. Problems in the approval process continue to exist and these will manifest themselves in ongoing inappropriate prescribing of psychotropic, and other, medications.